

522, 678

10/522678
Rec'd PC~~TO~~ 19 JAN 2006

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005年6月2日 (02.06.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/049046 A1(51) 国際特許分類: A61K 31/702, 31/7016,
35/78, A61P 9/12, C07H 3/04, 3/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/016369

(22) 国際出願日: 2004年10月28日 (28.10.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2003-387404
2003年11月18日 (18.11.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立
行政法人産業技術総合研究所 (NATIONAL INSTI-
TUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND
TECHNOLOGY) [JP/JP]; 〒1008921 東京都千代田区
霞が関 1丁目3番1号 Tokyo (JP). 菊池食品工業株
式会社 (KIKUCHI FOODS INDUSTRY CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒1730014 東京都板橋区大山東町 9-9 Tokyo
(JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岡 修一 (OKA,
Syulchi) [JP/JP]; 〒3058566 茨城県つくば市東 1-1-1
中央第 6 独立行政法人産業技術総合研究所内
Ibaraki (JP). 鶴田 明稚 (TSURUDA, Akinori) [JP/JP]; 〒
3058566 茨城県つくば市東 1-1-1 中央第 6 独立
行政法人産業技術総合研究所内 Ibaraki (JP). 河野 泰広
(KAWANO, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒3058566 茨城県つくば
市東 1-1-1 中央第 6 独立行政法人産業技術総合
研究所内 Ibaraki (JP). 丸山 進 (MARUYAMA, Susumu)
[JP/JP]; 〒3058566 茨城県つくば市東 1-1-1 中
央第 6 独立行政法人産業技術総合研究所内 Ibaraki
(JP). 山崎 幸苗 (YAMAZAKI, Yoshimitsu) [JP/JP]; 〒3058566 茨城県つくば市東 1-1-1 中央第 6 独立
行政法人産業技術総合研究所内 Ibaraki (JP). 菊池 幸
(KIKUCHI, Miyuki) [JP/JP]; 〒1730014 東京都板橋区
大山東町 9-9 菊池食品工業株式会社内 Tokyo (JP).
小野 秀明 (ONO, Hideaki) [JP/JP]; 〒1730014 東京都板
橋区大山東町 9-9 菊池食品工業株式会社内 Tokyo
(JP).(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS &
CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目 8 番 7 号
京橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: HYPOTENSIVE DRUG AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 血圧降下剤及びその製造方法

(57) Abstract: It is intended to provide a hypotensive drug which is highly safe and can be obtained at a low cost. Namely, a
hypotensive agent which comprises one or more hexoses and contains an oligosaccharide having one or more 1-6 bonds.(57) 要約: 安全、かつ、低コストで得られる血圧降下剤を提供する。1 種類以上のヘキソースから構成され、か
つ、1 以上の 1-6 結合を有するオリゴ糖を含む血圧降下剤を採用した。

WO 2005/049046 A1

明 細 書

血圧降下剤及びその製造方法

技術分野

- 5 本願発明は、特定の構造を有するオリゴ糖を含む血圧降下剤、及びその製造方法に関する。

背景技術

- 10 古くから、高血圧症は問題となっている。高血圧症は、脳出血障害、心臓病、腎疾患などを引き起こすためその予防や進行の防止が重要である。特に、高齢者にとっては、深刻な問題となるケースも多い。さらに、現代では生活習慣病として高齢者のみではなく若年層についても問題となってきた。

そこで、特開 2002-272420 号公報には、アルギン酸オリゴ糖 ナトリウム塩を有効成分として含む抗高血圧関連摂取物について開示されている。

- 15 ここで、上記血圧降下作用を有する食品や医薬として利用されている血圧降下剤等は、複数の原料が必要であったり、原料コストの高いものが多かった。また、常用すると安全性等について問題のあるものも多かった。しかし、高血圧症が、現代人全般に問題となっている今日、安価、かつ、安全な血圧降下剤は強く望まれている。さらに、薬を多種併用している老人や、サプリメント等の栄養補助食
- 20 品を多く摂取しがちな現代人にとっては、これらと併用しても害がない、あるいは少ない血圧降下剤が求められる。

発明の開示

- そこで、発明者は、上記課題をクリアした血圧降下剤について検討することにした。すなわち、本願発明では、安全、かつ、低コストで得られる血圧降下剤を提供する。
- 25

上記課題の下、発明者が鋭意検討を行った結果、オリゴ糖であって特定の構造

のものが血圧降下効果を有することを見出した。特に、単糖同士の結合の仕方を詳述に検討することによって、その効果に大きな違いがあることを見出した。具体的には、以下の手段を採用した。

5 (1) 1種類以上のヘキソースから構成され、かつ、1以上の1-6結合を有するオリゴ糖を含む血圧降下剤。

(2) 前記ヘキソースは、グルコース、ガラクトース、マンノース、アルトロー
ス、タロース、アロース、イドース、グロース、フルクトース、プシコース、タ
ガトース、ソルボース、マンニトール、アルトリトール、タリトール、イディ
10 トール、ガラクチトール、アリトール、グリトールおよびグリシトールからなる群
より選択される、(1)に記載の血圧降下剤。

(3) 前記ヘキソースは、グルコース、ガラクトース、マンノースおよびフルク
トースからなる群より選択される、(1)に記載の血圧降下剤。

(4) 前記ヘキソースは、グルコース、ガラクトースおよびフルクトースからな
る群より選択される、(1)に記載の血圧降下剤。

15 (5) 前記オリゴ糖が、Glc (α 1-6) Glc、Glc (β 1-6) Glc、
Gal (α 1-6) Glc、Gal (β 1-6) Gal及び／又はGlc (α 1-
6) Fruで表される構造単位を含む(1)～(4)のいずれかに記載の血圧
降下剤。

(6) グルコース及び／又はガラクトースのみからなり、かつ、1以上の1-6
20 結合を有するオリゴ糖を含む血圧降下剤。

(7) 前記オリゴ糖は、ヘキソースが1-6結合のみによって結合している(1)
～(6)のいずれかに記載の血圧降下剤。

(8) 前記オリゴ糖が、2糖及び／又は3糖である(1)～(7)のいずれかに
記載の血圧降下剤。

25 (9) 前記オリゴ糖が豆科植物由来のものである(1)～(8)のいずれかに記
載の血圧降下剤。

(10) 前記オリゴ糖が黒豆由来のものである(1)～(8)のいずれかに記載

の血圧降下剤。

(11) 前記オリゴ糖が、Glc (α 1-3) Fru及びGlc (α 1-2 β) Fruで表される構造単位を含まない(1)～(10)のいずれかに記載の血圧降下剤。

- 5 (12) 前記ヘキソースは、ラフィノースではない、(1)～(11)のいずれかに記載の血圧降下剤。

(13) 豆科の植物を、水又は有機溶媒で抽出する、(1)～(12)のいずれかに記載の血圧降下剤の製造方法。

- 10 (14) 豆科の植物を、水又は有機溶媒で抽出し、該抽出液を濃縮する、(1)～(12)のいずれかに記載の血圧降下剤の製造方法。

(15) 黒豆を、水又は有機溶媒で抽出する、(1)～(12)のいずれかに記載の血圧降下剤の製造方法。

図面の簡単な説明

- 15 図1は、各種オリゴ糖のACE阻害活性を示す。

発明の詳細な説明

以下において、本発明のについて詳細に説明する。なお、本明細書において「～」はその前後に記載される数値をそれぞれ最小値および最大値として含む範囲を
20 意味する。

- 本願発明で採用するオリゴ糖は、1種類以上のヘキソースから構成され、かつ、1以上の1-6結合を有するものである。ここで、本願発明で採用するヘキソースとしては、例えば、グルコース、ガラクトース、マンノース、アルトロース、タロース、アロース、イドース、グロース、フルクトース、プシコース、タガトース、ソルボース、マンニトール、アルトリトール、タリトール、イディトール、
25 ガラクチトール、アリトール、グリトール、グリシトールが挙げられる。また、ラフィノースでないことが好ましい。本願発明で採用されるオリゴ糖は、より具

体的には、グルコース、ガラクトース、マンノース又はフルクトースからなる群より選択される1以上ヘキソースのみからなり、かつ、1以上の1-6結合を有するものである。さらに具体的には、グルコース、ガラクトース、フルクトースからなる群より選択される1以上のヘキソースのみからなり、かつ、1以上の1-6結合を有するものである。

上記のオリゴ糖の中でも好ましくは、前記オリゴ糖が、Glc (α 1-6) Glc、Glc (β 1-6) Glc、Gal (α 1-6) Glc、Gal (β 1-6) Gal 及び/又はGlc (α 1-6) Fruで表される構造単位を含むものが好ましい。この中でも好ましくは、グルコース及び/又はガラクトースのみからなり、かつ、1以上の1-6結合を有するオリゴ糖又はGlc (α 1-6) Fruで表される構造単位を含むオリゴ糖である。

ここで、オリゴ糖とは、2~20糖のものをいい、好ましくは2~10糖、より好ましくは2~5糖、さらに好ましくは2糖又は3糖である。また、1-6結合とは、一のヘキソースの1位の炭素が、他のヘキソースの6位の炭素と結合しているものをいう。結合は、 α 位でも β 位でもよい。さらに、本願発明で採用するヘキソースは、D体、L体のいずれであってもよい。また、本願発明で採用するオリゴ糖は、1以上の1-6結合を含むが、ヘキソース間のすべての結合が1-6結合である場合が好ましい。また、1-6結合以外の結合を有する場合、他の結合は、1-2結合及び/又は1-4結合であるのが好ましい。

各ヘキソースの比率は、特に定めるものではないが、例えば、グルコース、ガラクトース、マンノース及びフルクトースからなる場合、いずれかの糖を1とした場合に、他の糖を0.1~1.0の比率で含むものが好ましい。特に、グルコースとガラクトースのみからなる場合は、ガラクトース1に対し、グルコースを0.5以下、0.4以下とするのが好ましい。また、フルクトースを含むオリゴ糖の場合、1-6結合を構成する糖の少なくとも一方がフルクトースである場合が好ましい。この場合、さらに、1-6結合以外の結合（例えば、1-2結合や1-4結合）を構成する糖がフルクトース以外の糖（この好ましくは、グルコース及

び／又はガラクトース）であることが好ましい。また、1－3結合は含まない方が好ましい。もちろん、本願発明で採用するオリゴ糖は、これ以外の糖を排除するものでないことは言うまでも無い。

さらに、本願発明で採用するオリゴ糖は、G l c (α 1－6) G l c、G l c
5 (β 1－6) G l c、G a l (α 1－6) G l c、G a l (β 1－6) G l c、
G a l (α 1－6) G a l、G a l (β 1－6) G a l、G l c (α 1－6) M
a n、G l c (α 1－6) F r uで表される構造単位を含むものが好ましく、さ
らに、G l c (α 1－3) F r u及びG l c (α 1－2 β) F r uを含まないも
のが好ましい。

10 尚、本願発明においては、例えば、 α 位での1－6結合を α 1－6結合、グル
コース (G l c) の1位の炭素とガラクトース (G a l) の6位の炭素が β 位で
結合した場合をG l c (β 1－6) G a lのように示すことがある。

本願発明で採用するオリゴ糖は1種類のみでも良いし、2種類以上でも良い。
また、これらのオリゴ糖は市販品を採用しても良いし、天然素材を採用しても良
15 い。そこで、本願発明者は、自然界に存在する天然素材を広く検討したところ、
豆科植物、その中でも、豆科植物の豆果、さらには大豆、特に、黒豆に、上記オ
リゴ糖が含まれていることを見出した。この種の植物にオリゴ糖が含まれている
可能性は示唆されていたものの、その含有量は微量であり、具体的なオリゴ糖の
種類の特定はなされていなかった。今回、本願発明者は、黒豆に含まれるオリゴ
20 糖の種類について特定し、さらに、この中でどの成分が、血圧降下に効を奏する
か明らかにしたものである。さらに、これらの植物を、水又は有機溶媒で抽出す
ることにより、当該成分が得られることを見出した。

ここで、本願発明でいう豆科植物とは、豆果のみならず、葉、根、茎等を含む
趣旨である。好ましくは、豆果である。これらは、天然のものを採用しても良い
25 し、乾燥した物、粉状のもの等広く採用できる。例えば、黒豆の煮汁やおから等
の産業廃棄物も採用できる。これらは、近年環境面から積極的な利用が望まれて
おり、この観点からも本願発明は好ましい。

また、本願発明の抽出方法は、水又は有機溶媒で抽出するものであるが、ここでの水とは、冷水、温水、熱水、水蒸気のいずれも含む趣旨である。さらに、本願発明でいう有機溶媒とは、本願発明の目的を達成するものであれば、すなわち、オリゴ糖可溶性のものであれば、特に定めるものではなく、水或は他の有機溶媒
5 とからなるものを含む趣旨である。具体的には、アルコール（例えば、メタノール、エタノール）、アセトン、ヘキサン、石油エーテル、石油ベンゼン、酢酸エチル、塩化メチレン、エーテル、イソプロピルエーテル、クロロホルムである。さらに、２段階以上の抽出を行っても良い。

具体的には、豆科植物を、上記水等に浸して抽出する。抽出時間は、上記植物
10 の種類や保存状態、用いる水や有機溶媒の種類等に応じて適宜設定することができるが、好ましくは、３０分～１週間であり、より好ましくは、１～３日である。また、抽出は静置抽出でも良いし、振とうしても良い。さらに、抽出は、溶媒を新たにして、複数回にわたって行うことが好ましい。

抽出時間や温度、抽出又は溶出液のｐＨ等の条件については、採用する植物に
15 あわせて適宜設定することができる。

本願発明で採用する血圧降下剤は、人や動物が血圧降下のために採用するもの、例えば、医薬品、医薬組成物あるいは健康食品等として利用することが出来る。

また、医薬品若しくは医薬部外品としての血圧降下剤やその有効成分として利用する場合、本願発明のオリゴ糖をそれ自体で投与してもよいが、好ましくは、
20 当業者に周知の方法によって製造可能な医薬組成物として投与することができる。医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等をあげることができる。上記の医薬組成物は、薬理的、製剤学的に許容し得る添加物を加えて製造することができる。薬理的、製剤学的に許容し得る添加物の例としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、
25 結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし崩壊補助剤、等張化剤、ｐＨ調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等をあげることができる。上記の医薬組成物には、他の血圧降下剤を１種又は２種以上配合してもよ

い。本願発明の医薬の投与量は特に限定されず、有効成分の種類などに応じて適宜選択することができ、さらに患者の体重や年齢、疾患の種類や症状、投与経路など通常考慮すべき種々の要因に応じて、適宜増減することができる。一般的には、成人一日あたり0.000001g～100g、好ましくは0.004g～40gの範囲で用いることができる。また、投与方法も特に限定されず、注射剤、輸液剤等として、静脈注射により投与してもよいし、経口的に投与してもよい。

健康食品としては、高血圧症者向けあるいは高血圧予防のための医療用食品が挙げられる。また、高血圧症者向けあるいは高血圧予防のための健康補助食品、栄養補助食品、サプリメント、飲料、調味料、レトルト食品、惣菜等として採用することも可能である。

実施例

以下、本発明の実施例について説明する。具体例として挙げられている材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができる。したがって、本発明の範囲は以下に示す具体例により限定的に解釈されるべきものではない。

(オリゴ糖によるアンジオテンシン変換酵素阻害活性)

本願発明で採用するオリゴ糖の血圧降下作用について、アンジオテンシン変換酵素阻害活性（以下、ACE阻害活性という）を測定することにより検討した。

すなわち、以下に示す各種オリゴ糖について、ACE阻害活性を検討した。

1) Glc(α 1-1 α)Glc: α , α -トレハロース (販売元: 和光純薬 (株)、品番: KP7915)

2) Glc(α 1-1 β)Glc: α , β -トレハロース (販売元: シグマ、品番: T-0299)

3) Glc(β 1-1 β)Glc: β , β -トレハロース (販売元: シグマ、品番: T-0917)

4) Glc(α 1-2)Glc : コジビオース (販売元: シグマ、品番: T-0299)

5) Glc(β 1-2)Glc : ソホロース (販売元: シグマ、品番: S-1404)

6) Glc(α 1-3)Glc : ニゲロース (販売元: 和光純薬 (株)、品番: 142-06433)

7) Glc(β 1-3)Glc : ラミナリビオース (販売元: シグマ、品番: L-6384)

- 8) Glc(α 1-4)Glc : マルトース (販売元: シグマ、品番: M-9171)
9) Glc(β 1-4)Glc : セロビオース (販売元: ナカライ、品番: 075-11)
10) Glc(α 1-6)Glc : イソマルトース (販売元: シグマ、品番: I-7253)
11) Glc(β 1-6)Glc : ゲンチオビオース (販売元: シグマ、品番: G-3000)
5 12) Gal(α 1-6)Glc : メリビオース (販売元: シグマ、品番: M-5500)
13) Gal(β 1-6)Gal (販売元: シグマ、品番: G-5643)
14) Glc(α 1-6) Glucitol : Glc(α 1-6) Mannitol (=50:50) : (販売元: シグマ、品番: P8583-500)
15) Glc(α 1-6) Fru : パラチノース (販売元: シグマ、品番: M-5500)
10 16) Fru(β 2-1a)Glc: ショ糖 (販売元: 和光純薬 (株)、品番: 192-00012)
17) Glc(α 1-3)Fru(β 2-1a)Glc: メレジトース (販売元: ナカライ、品番: 214-01)
尚、Glc はグルコースを、Gal はガラクトースを、Fru はフルクトースをそれぞれ示す。

- 上記各オリゴ糖を、水(MilliQ 水)に溶解した。ここで溶解性の都合等から、試
15 料を活性測定時における最終濃度がそれぞれ 10、30 又は 100 mM となるように調製した (表 1)。次に、氷冷下、試験管に、30 μ L の上記測定試料 (表 1 の試料 No. 1~17) を取った。これらの試料に、100 μ L の ACE (販売元: 和光純薬 (株)、品番: A6778) ホウ酸緩衝液 (60 mU/mL) (pH 8.3) を添加した。
また、ブランクとして、反応停止液である 1N HCl 250 μ L を同時添加したもの
20 を採用した。これらを、37°C、5 分間プレインキュベーションした。さらに、基質として 7.6 mM の Hip-His-Leu (販売元: シグマ、品番: 012-02195) 及び 608 mM 塩化ナトリウム (販売元: 和光純薬 (株)、品番: 191-01665) を含む 250 μ L の ホウ酸緩衝液 (pH 8.3) を添加した。これらを、37°C、30 分間反応させた後、250 μ L の 1N HCl を添加・攪拌し、反応を停止させた。そして、1.5 mL の
25 酢酸エチル (販売元: 和光純薬 (株)、品番: O51-00356) を添加し、遊離した馬尿酸を抽出した。抽出後、3000 rpm で 10 分間遠心分離した後、上清 (酢酸エチル層) 0.5 mL を回収した。回収した酢酸エチルを減圧除去した後、4 mL の水を

加えて攪拌し、溶解した馬尿酸の有する 228 nm の吸収 (OD)を測定した。尚、ホウ酸緩衝液は、Na₂B₄O₇ (販売元：和光純薬 (株)、品番： 194-01415)及び H₃BO₃ (販売元：和光純薬 (株)、品番： 012-02195)を用いて pH8.3 になるように調整した。得られたデータは以下に示した計算式にて算出し、表 1 および図

5 1 に ACE 阻害活性(%)で示した。

$$\text{ACE 阻害活性(\%)} = \frac{(\text{溶媒 OD} - \text{溶媒 Blank OD}) - (\text{検体 OD} - \text{検体 Blank OD})}{(\text{溶媒 OD} - \text{溶媒 Blank OD})} \times 100$$

表 1

試料 NO.	濃 度 (mM)	ACE阻害活性 (%)	
1	30	1.2	比較例
2	30	1.6	比較例
3	30	0.6	比較例
4	10	1.0	比較例
5	30	3.0	比較例
6	10	0.4	比較例
7	30	0.8	比較例
8	100	6.3	比較例
9	30	-1.0	比較例
10	100	27.2	本発明
11	100	31.5	本発明
12	100	40.7	本発明
13	100	54.9	本発明
14	100	86.8	本発明
15	100	93.5	本発明
16	30	6.6	比較例
17	30	5.5	比較例

ここで、表 1 及び図 1 に示すとおり、試料 No.10～15 は、高い ACE 阻害活性
10 が認められた。さらに、試料 No.10 (Glc(α 1-6)Glc) と試料 No.11 (Glc(β 1-6)Glc)

に示すとおり、異性体によるACE阻害活性に違いは認められなかった。尚、図1は、表1をグラフ化したものである。

(黒豆からの血圧効果作用を有するオリゴ糖の抽出)

- 黒豆1kgに、水4Lを加え、10～50分間100℃で加熱して黒豆煮汁を得た。次に、黒豆煮汁(12L)にDEAE トヨパール陰イオン交換樹脂を添加し、室温にて一晩放置した後、上清をろ過・回収した。回収した上清にCM トヨパール陽イオン交換樹脂を添加し、室温にて一晩放置した。CM トヨパール陽イオン交換樹脂に吸着した成分をMilliQ 水にて溶出した。得られた画分について、実施例1と同様にACE阻害活性を測定し、その活性があることを確認した。
- 10 得られた活性画分は凍結乾燥し、残留物を再度MilliQ 水に溶解し、20倍濃縮液とした。濃縮液はC18 カラムに添加し、吸着した成分をMilliQ 水にて溶出し、活性画分を得た。得られた活性画分はLH-20 カラムに添加し、クロマトグラフィーを行った(2回)。

- 活性画分について¹H-および¹³C-NMR解析を行った。¹³C-NMR解析において、糖質特有のスペクトル(アノメリック炭素; 100 ppm 付近)が検出された。
- 15 さらに、単糖(標準品)及びGal(α1-6)Glc: メリビオース(標準品)の¹H-および¹³C-NMRスペクトルと照らし合わせ、詳細に解析した。その結果、活性本体はGal(α1-6)Glc及びGal(α1-6)Gal(α1-6)Glcの2種類のオリゴ糖であることを確認した。

- 20 表2

糖の種類				メリピオース	黒豆煮汁の活性画分	
単糖(標準品)		¹³ C-NMR (ppm)		¹³ C-NMR (ppm)	¹³ C-NMR (ppm)	¹ H-NMR (ppm)
		文献値	測定値	測定値	測定値	測定値
1-O-Me- α -Gal	C ₁	100.50	100.06	99.32	98.95	4.87 (d, 2Hz)
	C ₂	69.40	68.85	69.57	69.24	3.70-3.72
	C ₃	70.60	70.14	70.32	70.43	3.70-3.72
	C ₄	70.40	69.89	70.32	70.43	3.72-3.78
	C ₅	71.80	71.34	71.21	71.91	3.86-3.90
	C ₆	62.30	61.90	62.23	62.10	3.62
1-O-Me- α -Gal	C ₁	100.50	100.06	—	98.80	4.87
	C ₂	69.40	68.85	—	69.40	3.66-3.70
	C ₃	70.60	70.14	—	70.19	3.82-3.85
	C ₄	70.40	69.89	—	69.61	4.06-4.11
	C ₅	71.80	71.34	—	69.78	4.00-4.07
	C ₆	62.30	61.90	—	67.40	3.52-3.56, 3.76-3.80
β -Glc	C ₁	96.50	96.98	97.19	97.07	4.54 (d, 8Hz)
	C ₂	74.80	75.21	75.16	75.02	3.13 (dd, 8, 8Hz)
	C ₃	76.40	76.84	75.47	76.97	3.37
	C ₄	70.30	70.68	70.60	69.78	4.00-4.07
	C ₅	76.60	77.00	77.00	75.11	3.51
	C ₆	61.50	61.85	67.03	67.40	3.52-3.56, 3.76-3.80
α -Glc	C ₁	92.70	93.17	93.30	93.18	5.11 (d, 2Hz)
	C ₂	72.14	72.56	72.54	70.62	
	C ₃	73.40	73.85	74.06		
	C ₄	70.40	70.73	70.69	70.83	
	C ₅	72.10	72.50	72.07	72.40	
	C ₆	61.30	61.69	66.94	67.30	3.52-3.56, 3.76-3.80

発明の効果

- 本願発明では、ヘキソースのみからなり、1-6結合を有するオリゴ糖を採用
- 5 することにより、安全であり、かつ、容易に製造でき、さらに、低コストな血圧降下剤が得られた。

請 求 の 範 囲

1. 1種類以上のヘキソースから構成され、かつ、1以上の1-6結合を有するオリゴ糖を含む血圧降下剤。

5

2. 前記ヘキソースは、グルコース、ガラクトース、マンノース、アルトローース、タローース、アローース、イドース、グロース、フルクトース、プシコー
ス、タガトース、ソルボース、マンニトール、アルトリトール、タリトール、イ
ディトール、ガラクチトール、アリトール、グリトールおよびグリシトールから
なる群より選択される、請求項1に記載の血圧降下剤。

10

3. 前記ヘキソースは、グルコース、ガラクトース、マンノースおよびフルクトースからなる群より選択される、請求項1に記載の血圧降下剤。

15

4. 前記ヘキソースは、グルコース、ガラクトースおよびフルクトースからなる群より選択される、請求項1に記載の血圧降下剤。

20

5. 前記オリゴ糖が、Glc (α 1-6) Glc、Glc (β 1-6) Glc、Gal (α 1-6) Glc、Gal (β 1-6) Gal及び／又はGlc (α 1-6) Fruで表される構造単位を含む請求項1～4のいずれかに記載の血圧降下剤。

25

6. グルコース及び／又はガラクトースのみからなり、かつ、1以上の1-6結合を有するオリゴ糖を含む血圧降下剤。

7. 前記オリゴ糖は、ヘキソースが1-6結合のみによって結合している請求項1～5のいずれかに記載の血圧降下剤。

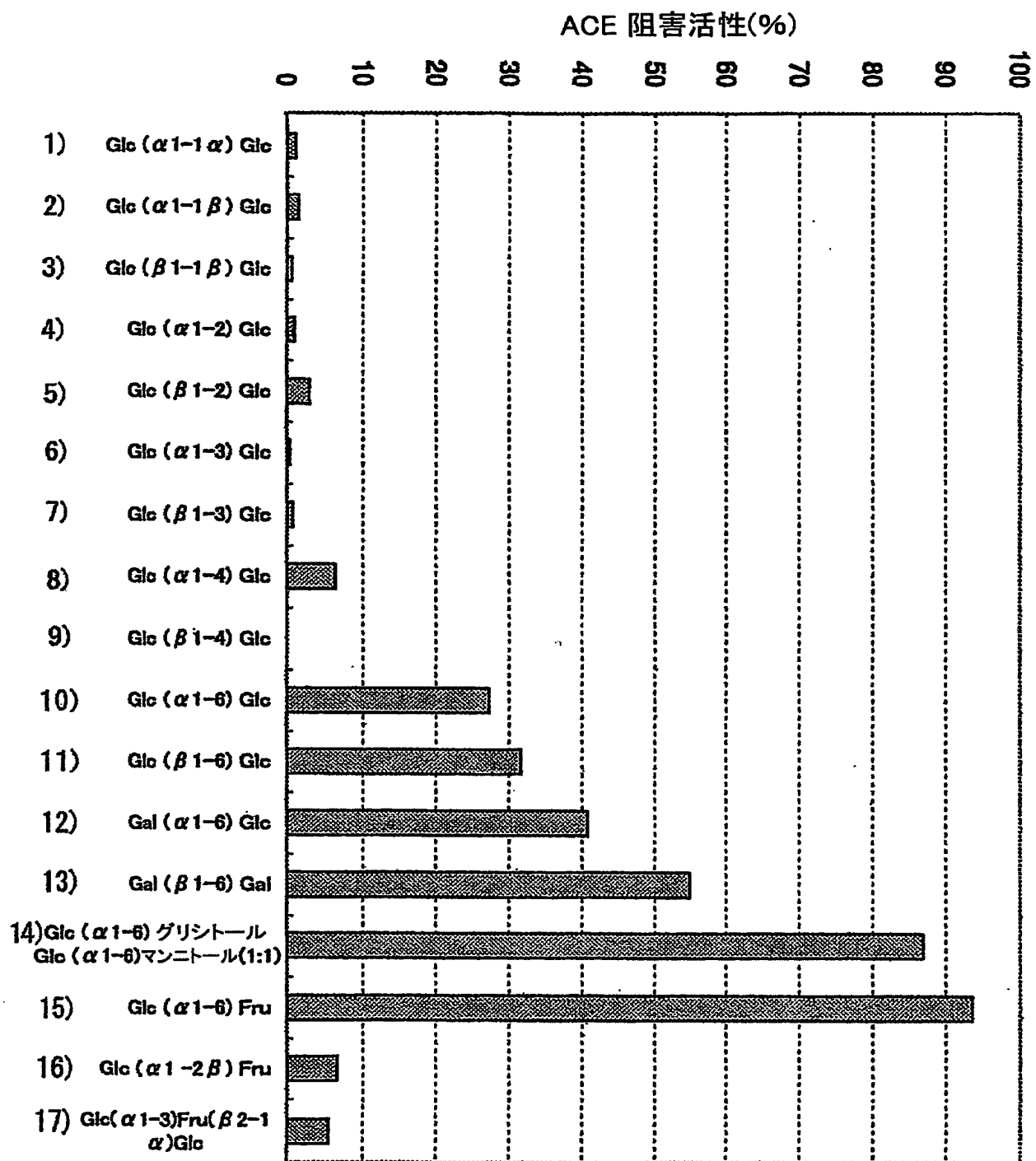
8. 前記オリゴ糖が、2糖及び／又は3糖である請求項1～6のいずれかに記載の血圧降下剤。

5 9. 豆科の植物を、水又は有機溶媒で抽出する、請求項1～8のいずれかに記載の血圧降下剤の製造方法。

10. 黒豆を、水又は有機溶媒で抽出する、請求項1～8のいずれかに記載の血圧降下剤の製造方法。

10

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/016369

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/702, A61K31/7016, A61K35/78, A61P9/12, C07H3/04,
C07H3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/702, A61K31/7016, A61K35/78, A61P9/12, C07H3/04,
C07H3/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), CAS (STN), MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-272420 A (Maruha Corp.), 24 September, 2002 (24.09.02), (Family: none)	1-10
A	JP 9-316091 A (Bizen Kasei Kabushiki Kaisha), 09 December, 1997 (09.12.97), (Family: none)	1-10
A	JP 10-175875 A (Seiwa Yakuhin Kabushiki Kaisha), 30 June, 1998 (30.06.98), (Family: none)	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 February, 2005 (01.02.05)

Date of mailing of the international search report
01 March, 2005 (01.03.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/702、A61K31/7016、A61K35/78、A61P9/12、
C07H3/04、C07H3/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/702、A61K31/7016、A61K35/78、A61P9/12、
C07H3/04、C07H3/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI (DIALOG)、BIOSIS (DIALOG)、CAS (STN)、MEDLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2002-272420 A (マルハ株式会社) 2002. 09. 24 (ファミリーなし)	1-10
A	JP 9-316091 A (備前化成株式会社) 1997. 12. 09 (ファミリーなし)	1-10
A	JP 10-175875 A (正和薬品株式会社) 1998. 06. 30 (ファミリーなし)	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 02. 2005

国際調査報告の発送日

01.03.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

加藤 浩

4C

9050

電話番号 03-3581-1101 内線 3450